



(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: 199 16 460.6

(22) Anmeldetag: 12.04.1999(43) Offenlegungstag: 19.10.2000

(45) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung: 21.12.2006

(51) Int Cl.8: **CO7D 401/04** (2006.01)

CO7D 403/04 (2006.01) **CO7D 235/18** (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten(§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:

Abbott GmbH & Co. KG, 65205 Wiesbaden, DE

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, 80538 München

(72) Erfinder:

Lubisch, Wilfried, Dr., 69115 Heidelberg, DE; Kock, Michael, Dr., 67105 Schifferstadt, DE; Höger, Thomas, Dr., 68535 Edingen-Neckarhausen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

WO 98/33 802 A1 WO 97/04 771 A1

(54) Bezeichnung: Substituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

(57) Hauptanspruch: Verbindungen der allgemeinen Formel la oder Ib

worin

R1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C1-C6-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR5 (wobei R⁵ Wasserstoff oder C₄-C₄-Alkyl bedeutet) oder eine Gruppe NR8R9, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest R⁶ tragen kann, der unabhängig von R² dieselben Bedeutung wie R² annehmen kann und R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR8R9, NH-CO-R10, OR8, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, CO- R^{41} - COOR 41 und Phenyl) tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R41 dieselben Bedeutungen wie R21 annehmen kann, A einen...

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

[0002] Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 22b1–1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356–358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv.RadiaC.Biol., 1984, 11, 1–69). Dabei wird Nikotin amid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysialogisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

[0003] Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei eine Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw. Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679–683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitaren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

[0004] Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

[0005] Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mamaund Cervicalkarzinome.

[0006] Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 1995, 17, 265–271).

[0007] Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. Infammation 1996, 20, 203–215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 1995, 15, 171–172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 3867–3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 342, 67–76).

[0008] Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

[0009] Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 1065–1074).

[0010] Außerdem ist PARP bei Diabetes mellitus involviert (V. Burkhart et al., Nature Medicine, 1999, 5314–19).

[0011] Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden.

[0012] Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazyl-4-amiden, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J. Med. Chem. 1990, 33, 814–819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch

mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF₃, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschrieben Derivate den Nachteil, daß sie nur gering oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

[0013] Benzimidazole, die in 2-Stellung ein Piperidin-Ring tragen, sind ebenfalls bereits beschrieben worden. So sind in J. Het. Chem. 1987, 24, 31 Derivate als Antihistaminika hergestellt worden. In J. Het. Chem. 1995, 32, 707 und J. Het. Chem. 1989, 26, 541 sind analoge Verbindungen mit der gleichen Verwendung beschrieben worden. In EP 818454 sind 2-Piperidinylbenzimidazole als Antihistaminika und in WO 9736554 als Mittel gegen Hepatitis erwähnt. Ebenfalls in CA 80, 146143, Fr. 2103639 und in Khim. Geterotsikl. Soedin 1974, 1, 104, sind Derivate aufgeführt.

[0014] Allerdings ist die Bedeutung von Substituenten am Phenylaromaten im Benzimidazolfragment nicht untersucht worden. Des weiteren sind solche Benzimidazole, die einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus, insbesondere einen Piperidin-Ring in 2-Stellung tragen, bisher nicht als PARP-Inhibitoren beschrieben worden.

[0015] In der vorliegenden Anmeldung wird nun der überraschende Befund beschrieben, daß, wenn man ein Carbonsäureamid-Rest am Benzimidazol-Aromaten einführt, Benzimidazole erhält, die neuartige und gut wirksame PARP-Inhibitoren darstellen, sofern sie in 2-Stellung mit einem gesättigten Heterozyklus substituiert sind.

[0016] In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5–8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethysulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

[0017] Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring einen Piperidin-Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen und die durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen, das dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen und somit die Herstellung einer Infusionslösung ermöglicht.

[0018] In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen. Wird von Verbindungen der Formel I gesprochen, werden darunter die Verbindungen der Formel la und Ib verstanden.

[0019] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I:

worin

 R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^5 (wobei R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet) oder eine Gruppe NR^8R^9 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest R^6 tragen kann, der unabhängig von R^2 dieselben Bedeutung wie R^2 annehmen kann und

 R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR^8R^9 , NH-CO- R^{10} , OR^8 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9

zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_4 -Alkyl, CO- R^{41} , $COOR^{41}$ und Phenyl) tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R^{41} dieselben Bedeutungen wie R^{21} annehmen kann

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R² und R³ substituiert ist, wobei

 $\rm R^2$ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\rm C_1$ – $\rm C_6$ –Alkyl, $\rm C_3$ – $\rm C_7$ –Cycloalk- $\rm C_1$ – $\rm C_4$ –Alkyl, $\rm CO-R^{21}$ – COOR 21 und Phenyl bedeuten kann, wobei $\rm R^{21}$ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\rm C_1$ – $\rm C_6$ –Alkyl, $\rm C_3$ – $\rm C_7$ –Cycloalk- $\rm C_1$ –C $_4$ -Alkyl, Phen- $\rm C_1$ –C $_4$ -Alkyl, $\rm C_3$ –C $_7$ -Cycloalkyl und Phenyl bedeuten kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes $\rm C_1$ –C $_4$ -Alkyl, Nitro, $\rm CF_3$, Cyano, NR $^8\rm R^9$, NH-CO-R 10 , OR 8 , COOR 10 , SO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, SO $_2\rm Ph$, SO $_2\rm Ph$, NHSO $_2$ -C1-C $_4$ -Alkyl, NHSO $_2\rm Ph$ und CF $_3$, wobei R 8 und R 9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C $_1$ -C $_4$ -Alkyl bedeuten und NR $^8\rm R^9$ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalk-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, CO-R 22 -COOR 22 (mit R 22 gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalk-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, Phen-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R i o Wasserstoff, C $_1$ -C $_4$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

 R^3 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 – C_6 -Alkyl, gegebenenfalls durch C_1 – C_6 -Alkyl substituiertes C_3 – C_7 -Cycloalk- C_1 – C_4 -Alkyl, gegebenenfalls durch C_1 – C_6 -Alkyl substituiertes C_3 – C_7 -Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 – C_4 -Alkyl, Nitro, CF_3 , Cyano, NR 8 R 9 , NH-CO-R 10 , OR 8 , COOR 10 , SO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, SO $_2$ Ph, SO $_2$ NH, NHSO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, NHSO $_2$ Ph und CF_3 , wobei R 8 und R 9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 – C_4 -Alkyl bedeuten und NR 8 R 9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1 -C $_6$ -Alkyl, C_3 -C $_7$ -Cycloalk-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, CO-R 31 , COOR 31 und Phenyl tragen kann, und R 10 Wasserstoff, C_1 -C $_4$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R 31 die selbe Bedeutung wie R 21 annehmen kann, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

- [0020] Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff bedeutet.
- [0021] Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² Wasserstoff bedeutet.
- [0022] Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R⁴ Wasserstoff bedeutet.
- [0023] Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R³ an den Stickstoff von A gebunden ist.
- **[0024]** Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeutet.
- **[0025]** Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 und R^4 Wasserstoff und A Piperidin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist, sind und R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeutet und in 1-Stellung am Piperidin-Ring gebunden ist.
- [0026] Die jeweiligen Bedeutungen von R⁵ bis R¹⁰ sind in den Resten R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander.
- **[0027]** Die bevorzugte Bedeutung von NR⁸R⁹ als zyklisches Amin sind Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Homopiperazin. Bevorzugterweise kann bei Piperazin und Homopiperazin der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, CO- R^7 und Phenyl tragen.
- [0028] Die bevorzugte Bedeutung von A ist Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin.
- [0029] Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A Piperazin oder Piperidin bedeutet.
- [0030] Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische

Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

[0031] Die gesättigten oder einfach ungesättigten Zyklen A können als cis-Isomere, trans-Isomere oder deren Gemische vorliegen.

[0032] Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

[0033] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Hase erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224–285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

[0034] Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

[0035] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazole I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheseschema 1 skizziert wurde.

Syntheseschema 1

[0036] Durch Kondensation des Aldehyds V mit Phenylendiaminen VI erhält man das Benzimidazol I bzw. VII,

wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

Syntheseschema 2

[0037] Wenn in dem Bemzimidazol VII R = NH₂ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzten. Alternativ kann man den Ester VII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C, umsetzten, wobei ein Hydrazid VII (R = NHNH₂) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

[0038] Eine Einführung des Restes R1 am Benzimidazol-Rest in I (R1 = H) gelingt unter üblichen Alkylierungsbedingungen. Dabei werden Benzimidazole I mit R¹ – L, wobei L eine Abgangsgruppe darstellt, unter Benutzung einer Base bei 25 bis 150°C gearbeitet, vornehmlich aber bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 130°C, alkyliert, wobei das neue Produkt I mit R¹ ≠ Wasserstoff entsteht. Dabei wird in Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole, z.B. Ethanol, Ketonen, z.B. Methylethylketon, Aceton, aliphatischen Ethern, z.B. Tetrahydrofuran, und Kohlenwasserstoffen, z.B. Toluol, gearbeitet, wobei man auch Gemische einsetzen kann. Als Base können zum Beispiel Alkoholate, z.B. Natriumethanolat und Kalium-tert.-butanolat, Karbonate, z.B: Kaliumkarbonat, Hydride, z.B. Natriumhydrid, und Hydroxide, z.B. Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, eingesetzt werden. Zudem kann man auch verschiedene Kronenether wie 18-crown-6 in katalytischen Mengen zugeben. Weiterhin kann man unter Phasentransferbedingungen arbeiten (Methoden siehe R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, S. 445f.). Als Abgangsgruppe L kann man Halogenide, z.B. Brom, Chlor und Jod, oder auch zum Beispiel Tolysate oder Mesylate einsetzen.

Syntheseschema 3

$$R^{2}$$

XIII

VI

 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}

[0039] Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Aldehyden V kann man auch Benzoesäuren wie IX (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIII (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde V. Ausgehend von IX erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoesäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4.Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

[0040] Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017, beschrieben sind.

[0041] Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzimidazole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

[0042] Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzimidazole I wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_r-Wert ermittelt wurde. Die Benzimidazole I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

[0043] Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

[0044] Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

[0045] Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von gene-

ralisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronaraterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen.

[0046] Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

[0047] Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

[0048] Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

[0049] Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

[0050] Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

[0051] Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

[0052] Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

[0053] Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind folgende Verbindungen besonders bevorzugt und können gemäß den genannten Herstellungsvorschriften synthetisiert werden:

- 1. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 2. 2-(N-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 3. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 4. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-l-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 6. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 7. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbo nsäureamid
- 8. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 9. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 11. 2-(N-(2(4-lodphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- $12.\ 2\hbox{-}(N\hbox{-}(2(4\hbox{-Nitrophenyl})eth\hbox{-}1\hbox{-}yl)\hbox{-}piperidin\hbox{-}4\hbox{-}yl)\hbox{-}benzimidazol\hbox{-}4\hbox{-}carbons\"{a}ureamid$
- 13. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

```
14. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
16. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-l-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
17. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
18. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
21. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
22. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
23. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
27. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
29. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-Pyrrolidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
32. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
33. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-(N-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-(N-iso-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
37. 2-(N-Cyclohexyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
39. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
41. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
42. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
44. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
47. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
49. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
50. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
51. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
52. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)- benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-Pyrrolidin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
54. 2-Piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
55. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
56. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol 4-carbonsäureamid
57. 2-(N-Methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
58. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
59. 2-(N-iso-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
60. 2-(N-Cyclohexyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
61. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
62. 2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
63. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
64. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
65. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol 4-carbonsäureamid
66. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
67. 2-(N-(2(4-lodphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
68. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
69. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
70. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
```

9/18

71. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 72. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 73. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

```
74. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
75. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
76. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
77. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
78. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)- benzimidazol-4-carbonsäureamid
79. 2-Homopiperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
80. 2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
81. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
82. 2-(N-Methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
83. 2-(N-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
84. 2-(N-iso-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
85. 2-(N-Cyclohexyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
86. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
87. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
88. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
89. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
90. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
91. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimida zol-4-carbonsäureamid
92. 2-(N-(2(4-lodphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
93. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
94. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
95. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
96. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
97. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
98. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
     2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurea-
mid
100. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-homo-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
101. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäu-
reamid
102. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
103. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
104. 1-Methyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
105. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
106. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
107. 1-Methyl-2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
108. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
109. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
110. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
111. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
112. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
113. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
114. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
115. 1-Methyl-2-(N-methyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
116. 1-Methyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
117. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
118. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
119. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
120. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
121. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
122. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-2-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
123. 1-Methyl-2-piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
124. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
125. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
126. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
127. 1-Methyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
128. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
```

10/18

129. 2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

130. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

131. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

132. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 133.2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 134. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-vl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 135. 1-Methyl-2-(N-methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 136. 1-Methyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 137. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 138. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 139. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 140. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 141. 1-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 142. 2-(Piperidin-4-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 143. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 144. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 145. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 146. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 147. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 148. 2-(Piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 149. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 150. 1-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 151. 2-(Piperidin-3-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid 152. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 153. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 154. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 155. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 156. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 157.2-(Piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 158. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 159. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 160. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 161. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 162. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 163. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 164. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 165. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 166. 2-(Pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 167. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 168. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 169. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 170. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 171. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 172. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 173.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzi midazol-4-carbonsäureamid 174. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 175. 2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 176. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 177. 1-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 178. 1-iso-Propyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 179. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 180. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 181. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4- carbonsäureamid 182. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 183. 2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 184. 2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 185. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 186. 1-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 187. 1-iso-Propyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 188. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 189. 1-(2-(Methoxy)eth-l-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol 4-carbonsäureamid 190. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

191. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

```
192. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
193. 2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
194. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
195. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
196. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
197. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
198. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
199. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
200. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
201. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
202. 2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
203. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
204. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
205. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
206. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
207. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
208. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
209. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
210. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
211. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
212. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
213. 1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
214. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
215. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
216. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
217. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
218. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
219. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
220. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
221. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
222. 1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
223. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
224. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
225. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
226. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
227. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
228. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
229. 2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(N-propyl-pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
230. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
231. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
232. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
233. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimi dazol-4-carbonsäureamid
234. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
235. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
236. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
237. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
238. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
239. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
240. 1-Ethyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
241. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
242. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
243. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
244. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
       1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurea-
245.
mid
246. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
247. 2-(N-propyl-Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
248. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurea-
```

249. 6-Chlor-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

250. 6-Chlor-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 251. 6-Chlor-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 252. 6-Chlor-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 253. 6-Chlor-2-(homopiperazin-4-vl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 254. 6-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 255. 6-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 256. 6-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 257. 6-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 258. 6-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 259. 6-Amino-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 260. 6-Amino-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 261. 6-Amino-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 262. 6-Amino-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 263.6-Amino-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 264.2-(Piperidin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 265. 2-(Piperidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 266. 2-(Pyrrolidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 267.2-(Piperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 268.2-(Homopiperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 269. 2-(3-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 270. 2-(3-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 271.2-(2-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 272.2-(3-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 273.2-(4-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 274.2-(2-(Hydroxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 275.2-(2-(Ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 276.2-(2-(Cyclohexyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 277.2-(2-(Benzyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 278.2-(2-(Phenyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 1

2(4(2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

a) N(2-Amino-3-ethoxycarbonyl)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-carbonsäureanilid 5,5 g (24 mMol) 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure und 4,3 g (24 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäureethylester wurden mit 6,0 g (60 mMol) Triethylamin und 3,2 g (24 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden anschließend 4,6 g (24 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid zugegeben und alles für 1h gerührt. Danach wurde noch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit 5 %iger wäßriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 8,4 g des Produktes.

b) 2(1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

8,1 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 100 ml konzentrierter Essigsäure für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,6 g des Produktes.

c) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester x 2 HCl

3,7 g (9,9 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 50 ml 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit viel Ether verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

d) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,7 g (7,8 mMol) der Zwischenverbindung 1c und 2,7 g (54 mMol) Hydrazin wurden in 30 ml n-Butanol für 15 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 0,9 g des Produktes.

e) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Zu 0,8 g (3,1 mMol) der Zwischenverbindung 1d in 20 ml Dimethylformamid wurden ca. 2,4 g Raney-Nickel in 20 ml Wasser gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und ein Rohprodukt durch Zugabe von Ether gefällt. Der Niederschlag wurde in Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0,52 g des Produktes. 1 H-NMR (D_6 -DMSO). δ = 1,8–2,3 (4H), 2,8–3,5 (5H), 7,2 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 8,5 (breit) und 9,2 (breit) ppm.

Beispiel 2

2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

[0054] Das Beispiel wurde analog dem Beispiel 1 hergestellt. ¹H-NMR (D_6 -DMSO). δ = 1.7(1H), 1.9–2.2(4H), 2.75(1H), 3.8(1H), 7.2(1H), 7.6(1H), 7.8(1H) und 9.3(breit)ppm.

Beispiel 3

2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

3.3 g (19,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester wurden in 100 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus 4,0 g (25,8 mMol) N-Acetylpiperidin-4-aldehyd in 100 ml Methanol zugetropft. Alles wurde für ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 5,2 g (25,8 mMol) Kupfer-II-Azetat, das in 100 ml Wasser gelöst wurde, zugetropft und alles für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gab man vorsichtig 25 ml konzentrierte Salzsäure zu und erwärmte erneut alles auf Rückfluß. Jetzt wurden 7,15 g (29,8 mMol) Natriumsulfid Nonahydrat, gelöst in 100 ml Wasser, hinzugetropft und alles für weitere 10 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Wasser dispergiert und filtriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,5 g des Produktes.

b) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

4,3 g (14,9 mMol) des Zwischenproduktes 3a wurden mit 3,7 g (74,3 mMol) Hydrazin Hydrat in 100 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt, wobei man ein Rohrprodukt erhielt, das direkt im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt wurde.

c) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 50 ml Wasser wurden 5 g Raney-Nickel gegeben. Bei Raumtemperatur wurden anschließend der Rückstand aus dem Reaktionsschritt 3b, gelöst mit Wasser, vorsichtig zugetropft, so daß die beobachtete Gasentwicklung kontrolliert werden kann. Danach wurde alles für 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in wenig Methylenchlorid aufgenommen und durch vorsihctige Zugabe von Ether wurde das Produkt ausgefällt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.8–2.3(4H), 2.8–3.5(5H), 7.2(1H), 7.7(1H), 7.8(1H), 8.5(breit) und 9.2(Breit)ppm.

Beispiel 4

2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

[0055] 0.25 g (1 mMol) des Produktes aus Beispiel 2, 59 mg (1 mMol) n-Propanal und 125 μ L (2 mMol) Essigsäure wurden in 25 ml Ethanol gelöst. Danach wurden bei Raumtemperatur 64 mg (1 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und alles für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, abgetrennt, getrocknet und i Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Methanol = 4/1 gereinigt, wobei man 0,07 g des Produktes erhielt.

¹H-NMR (D_6 -DMSO). δ = 0.9(3H), 1.5(2H), 1.9(2H), 2.3(2H), 2.9(2H), 3.3(1H), 7.25(1H), 7.6(1H), 7.8(1H), 9,3(1H) und 12.8(1H)ppm.

Beispiel 5

2-Piperidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl

[0056] 1,3 g (3,8 mMol) des Produktes aus Beispiel 6 wurden in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 50 ml isopropanolische Hydrochlorid-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 1,1 g des Produktes erhielt. 1 H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.95–2.3(3H), 2.45(1H), 3.2(1H), 3.5(1H), 3.9(1H), 7.6(1H) und 7.95(2H)ppm.

Beispiel 6

2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- a) 2-Amino-3(N(O-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)amidobenzoesäureethylester
- 4 g (17,4 mMol) N(O-tert.-Butlyoxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure und 4,8 ml (34,9 mMol) Triethylamin wurden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei –10°C wurden anschließend 1,7 ml (17,4 mMol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zugetropft. Alles wurde noch für 1 h bei 0°C gerührt. Danach wurden wieder bei –10°C 2,9 g (17,4 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester zugefügt und alles für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,5 g des Produktes.
- b) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5,4 g (14,3 mMol) des Produktes aus 6a wurden in 100 ml Essigsäure für 75 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abküjhlen wurde alles im Vakuum eingeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Heptan = 1/1 gereinigt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.
- c) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid
- 2,3 g (6,4 mMol) des Produktes aus 6b wurden mit 1,6 g (32 mMol) Hydrazin Hydrat in 20 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, wobei ein Niederschlag anfällt, der abgesaugt und getrocknet wurde. Man erhielt 1,6 g des Produktes.
- d) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 1,6 g des Produktes aus 6c wurden analog der Vorschrift aus 3c umgesetzt. Man erhielt 1,3 g des Produktes
- 1 H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.4(1H), 1.5(1H), 2.9(1H), 3.1(1H), 3.9(1H), 4.2(1H), 7.3(1H), 7.7(1H), 7.8(1H), 9.1(breit) und ca. 13(breit)ppm.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

[0057] Eine 96 well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO $_3$; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1 %igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl $_2$, 10 mM DTT,) 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H $_2$ O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H $_2$ O), 28 µl H $_2$ O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper durchgeführt. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Biomol SA-276) verwendet.

[0058] Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein an-

ti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 μ I/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 μ I 2M H_2 SO $_4$ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich, Aus den Inhibitionskurven bei verschiedenen Substratkonzentrationen kann man auf übliche Weise den K $_i$ bestimmen.

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

[0059] Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Falls die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1 %), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Das erfindungsgemäße Beispiel 1 zeigte hier eine Löslichkeit > 0,5 % aufweist.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel la oder Ib

worin

 R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^5 (wobei R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet) oder eine Gruppe NR^8R^9 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest R^6 tragen kann, der unabhängig von R^2 dieselben Bedeutung wie R^2 annehmen kann und

 R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR^8R^9 , NH-CO- R^{10} , OR^8 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, CO- R^{41} - $COOR^{41}$ und Phenyl) tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R^{41} dieselben Bedeutungen wie R^{21} annehmen kann

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R² und R³ substituiert ist, wobei

 $\rm R^2$ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\rm C_1-C_6$ -Alkyl, $\rm C_3-C_7$ -Cycloalk- $\rm C_1-C_4$ -Alkyl, $\rm CO-R^{21}$ - COOR 21 und Phenyl bedeuten kann, wobei $\rm R^{21}$ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\rm C_1-C_6$ -Alkyl, $\rm C_3-C_7$ -Cycloalk- $\rm C_1-C_4$ -Alkyl, Phen- $\rm C_1-C_4$ -Alkyl, $\rm C_3-C_7$ -Cycloalkyl und Phenyl bedeuten kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes $\rm C_1-C_4$ -Alkyl, Nitro, $\rm CF_3$, Cyano, NR $^8\rm R^9$, NH-CO-R 10 , OR 8 , COOR 10 , SO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, SO $_2\rm Ph$, SO $_2\rm NH$, NHSO $_2$ -C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, NHSO $_2\rm Ph$ und CF $_3$, wobei R 8 und R 9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C $_1$ -C $_4$ -Alkyl bedeuten und NR $^8\rm R^9$ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalk-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, CO-R 22 , COOR 22 (mit R 22 gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C $_1$ -C $_6$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalk-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, Phen-C $_1$ -C $_4$ -Alkyl, C $_3$ -C $_7$ -Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R 10 Wasserstoff, C $_1$ -C $_4$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

 R^3 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl substituiertes C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl substituiertes C_3 - C_7 -Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, CF_3 , Cyano, NR^8R^9 , NH-CO- R^{10} , OR^8 , $COOR^{10}$, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 Ph, SO_2 NH, $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl, $NHSO_2$ Ph

und CF_3 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, CO- R^{31} , $COOR^{31}$ und Phenyl tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R^{31} die selbe Bedeutung wie R^{21} annehmen kann, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

- 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R¹, R² und R⁴ Wasserstoff darstellen und A Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin ist und R³ an den Stickstoff von A gebunden ist.
- 3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A Piperdin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist und R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl und Phenylethyl sein kann und in 1-Stellung am Piperidin-Ring steht, bedeuten.
- 4. Arzneimittel enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
- 5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
- 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
 - 8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
- 9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
- 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
- 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
- 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
 - 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von

Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

- 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
- 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.
- 20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

(11) Application No. AU 200030343 B2 (12) **PATENT** (10) Patent No. 764216 (19) **AUSTRALIAN PATENT OFFICE** Title (54)Substituted benzimidazoles and their use as parp inhibitors $(51)^{\prime}$ International Patent Classification(s) C07D 235/30 A61P 025/00 A61K 031/4184 C07D 401/04 C07D 401/14 A61K 031/454 A61K 031/496 C07D 403/04 A61P 009/00 (21) Application No: 200030343 (22)Application Date: 1999.11.23 WIPO No: WO00/32579 (87) (30)Priority Data (31)Number (32) Date (33) Country 19854933 1998.11.27 DE 19916460 DE 1999.04.12 (43)Publication Date: 2000.06.19 Publication Journal Date: 2000.08.17 (43)(44) Accepted Journal Date: 2003.08.14 (71) Applicant(s) **Basf Aktiengesellschaft** Inventor(s) (72)Wilfried Lubisch; Michael Kock; Thomas Hoger; Sabine Schult; Roland Grandel; Reinhold Muller (74)Agent/Attorney WATERMARK PATENT and TRADEMARK ATTORNEYS, Locked Bag 5, HAWTHORN VIC 3122

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

C07D 235/30, 401/04, 401/14, 403/04, A61K 31/4184, 31/454, 31/496, A61P 25/00, 9/00

A1

WO 00/32579 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

8. Juni 2000 (08.06.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/09004

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. November 1999

(23.11.99)

(30) Prioritätsdaten:

11.

198 54 933.4 199 16 460.6 27. November 1998 (27.11.98) DE DE

12. April 1999 (12.04.99)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, D-67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenaustrasse 12, D-68535 Edingen-Neckarhausen (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr.-Eduard-Orth-Strasse 13, D-67346 Speyer (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, D-69221 Dossenheim (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Thüringer Strasse 3, D-67105 Schifferstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND THEIR USE AS PARP INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARP INHIBITOREN

(57) Abstract

The invention relates to compounds of general formula (1a) or (1b) wherein R¹ and R⁴ are hydrogen or defined substituents, A is a saturated or monoethenoid heterocyclic ring with 4 to 8 members which contains one or two nitrogen atoms, wherein additionally one oxygen or sulfur atom can be present. Said ring can be further substituted. The invention also relates to their tautomer forms, possible enantiomer and diastereomer forms, their prodrugs, as well as possible physiologically acceptable salts. The invention also relates to the use of said compounds for treating diseases related to a pathologically increased activity of PARP.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der allgemeinen Formel (1a) oder (1b) worin R¹ und R⁴ Wasserstoff, oder bestimmte substituenten, A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schewefel-Atom eingebaut sein kann, der weiterhin substituiert sein kann, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze. Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.

Substituted benzimidazoles and their preparation and use

Abstract

5

Compounds of the formula Ia or Ib

15

10

where

- is hydrogen or branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, where one carbon atom of the alkyl radical may furthermore carry OR⁵ (where R⁵ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl), or one carbon atom in the chain may also carry an =0 group or a group NR⁸R⁹, where R⁸ and R⁹, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR⁸R⁹ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the carbon chains in R⁸ or R⁹ or the ring formed by NR⁸R⁹ may furthermore carry a radical R⁶ which, independently of R², may have the same meaning as R²,
- is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, chlorine, bromine, fluorine, nitro, cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰ or OR⁸, where R⁸ and R⁹, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR⁸R⁹ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical (branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ or phenyl), and R¹⁰ may be hydrogen, C₁-C₄-alkyl or phenyl and R⁴¹ may have the same meanings as R²¹,
- A is a saturated or monounsaturated heterocyclic, 4- to 8-membered ring which contains one or two nitrogen atoms, it being possible for an oxygen or sulfur atom additionally to be incorporated, which oxygen or sulfur atom is substituted by R² and R³, where
- 45 R^2 is hydrogen, branched or straight-chain C_1-C_8 -alkyl which may furthermore be substituted by R^{23} , and a carbon atom of the chain may carry an =0 group, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl,

•

2

-CO-(NH)_{0,1}-R²¹, COOR²¹ or phenyl, where R²¹ is hydrogen, branched or straight-chain C_1 -C₆-alkyl, C_3 -C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, phen-C₁-C₄-alkyl, C_3 -C₇-cycloalkyl or phenyl, and each radical may furthermore carry $(CH_2)_{0-2}$ -R²³, and the respective phenyl ring in turn may furthermore be substituted by 1, 2 or 3 of the following radicals: chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and straight-chain C_1 -C₄-alkyl, nitro, CF_3 , cyano, -(CH_2)₀₋₂, $NR^{24}R^{25}$, NH-CO-R¹⁰, OR^{10} , $COOR^{10}$, SO_2 -C₁-C₄-alkyl, SO_2 Ph, SO_2 NH, $NHSO_2$ -C1-C₄-alkyl, $NHSO_2$ Ph and CF_3 , where R^{24} and R^{25} , independently of one another, are each hydrogen or C_1 -C₄-alkyl and $NR^{24}R^{25}$ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical of branched or straight-chain C_1 -C₆-alkyl,

15 C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl, $CO-R^{22}$, $COOR^{22}$ (where R^{22} is hydrogen, branched or straight-chain C_1-C_6 -alkyl, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl, phenyl- C_1-C_4 -alkyl, C_3-C_7 -cycloalkyl or phenyl) or phenyl, and R^{10} is hydrogen, C_1-C_4 -alkyl or phenyl, and

20

5

10

- is $NR^{26}R^{27}$ where R^{26} and R^{27} are each hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_0 - C_4 -alkylphenyl, where the phenyl ring may furthermore be substituted by up to 3 radicals Cl, F, Br, I, C_1 - C_4 -alkyl, CF_3 , CN, SO_2 - C_1 - C_4 -alkyl, SO_2 -phenyl, NO_2 , NH_2 ,
- NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-phenyl, OH, O-C₁-C₄-alkyl,
 O-C₁-C₄-alkylphenyl, and NR²⁶R²⁷ may also be a cyclic amine
 having 3 to 8 members, where a further hetero atom such as O,
 N and S may also additionally be present, and the ring may
 furthermore be substituted by a radical R²⁸ where R²⁸ may be
 C₁-C₄-alkyl and C₁-C₄-alkylphenyl,
- R³ is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₈-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl which is unsubstituted or substituted by C₁-C₆-alkyl or C₃-C₇-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C₁-C₆-alkyl, where one carbon atom of the radical may furthermore carry a phenyl ring which in turn may also be substituted by 1, 2 or 3 of the following radicals: chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and straight-chain C₁-C₄-alkyl, nitro, CF₃, cyano, (CH₂)₀₋₂, NR³²R³³, NH-CO-R¹⁰, OR¹⁰, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-alkyl, SO₂Ph, CH₃, SO₂NH, NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, NHSO₂Ph and CF₃, where R³² and R³³, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR³²R³³ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring
- branched or straight-chain C_1-C_6 -alkyl, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl, $CO-R^{31}$, $COOR^{31}$ or phenyl, and R^{10}

atoms, where the ring may furthermore carry a radical of

is hydrogen, C_1-C_4 -alkyl or phenyl, and R^{31} may have the same meaning as R^{21} ,

and their tautomeric forms, possible enantiomeric and 5 diastereomeric forms, their prodrugs and possible physiologically tolerated salts.

10

15

20

25

30

35

40

45

Substituted benzimidazoles and their preparation and use as PARP inhibitors

The present invention relates to novel benzimidazoles, their 5 preparation and their use as inhibitors of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase or PARP (EC 2.4.2.30) for the preparation of drugs.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) or, as it is also known,
10 poly(ADP-ribose)synthase (PARS) is a regulatory enzyme which is
found in cell nuclei (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 31
(1983), 1261-1264). It is assumed that PARP plays a role in
repairing DNA breaks (M.S. Satoh et al., Nature 356 (1992),
356-358). Damage to or breaks in the DNA strands activate the
15 enzyme PARP which, if it has been activated, catalyses the
transfer of ADP-ribose from NAD (S. Shaw, Adv. Radiat.Biol. 11
(1984), 1-69). Nicotinamide is liberated from NAD. Nicotinamide
is converted back into NAD with consumption of the energy carrier
ATP by other enzymes. Overactivation of PARP would accordingly
20 result in an unphysiologically high consumption of ATP, and this
leads to cell damage and cell death in extreme cases.

It is known that radicals such as the superoxide anion, NO and hydrogen peroxide can lead to DNA damage in cells and hence

25 activate PARP. The formation of large amounts of radicals is observed in a number of pathophysiological conditions, and it is assumed that this accumulation of radicals leads or contributes to the observed cell or organ damage. These include, for example, ischemic conditions of organs, as in stroke, myocardial infarct

30 (C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683) or ischemia of the kidneys, as well as reperfusion damage as occurs, for example, following the lysis of myocardial infarct (see above: C. Thiemermann et al.). The inhibition of the enzyme PARP might accordingly be a means for preventing or

35 reducing this damage at least in part. PARP inhibitors might therefore constitute a new therapeutic principle for treating a number of disorders.

The enzyme PARP influences the repair of DNA damage and could 40 thus also play a role in therapy of cancer diseases, since the higher action potential against tumor tissue was observed in combination with cytostatic substances (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303).

67-76).

Nonlimiting examples of tumors are leukemia, glioblastomas, lymphomas, melanomas, carcinomas of the breast and cervical carcinomas.

5 It was also found that PARP inhibitors can have an immunosuppressive effect (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265-271).

It was also discovered that PARP is involved in immunological diseases or disorders in which the immune system plays an important role, for example rheumatoid arthritis and septic shock, and that PARP inhibitors can have an advantageous effect on the course of the disorder (H. Kröger et al. Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 342 (1998),

For the purposes of this invention, PARP is also understood as 20 meaning isoenzymes of the PARP enzyme described above.

Furthermore, the PARP inhibitor 3-aminobenzamide exhibited protective effects in a model for circulatory shock (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. <u>121</u> (1997), 1065-1074).

PARP is also involved in diabetes mellitus (V. Burkhart et al., Nature Medicine (1999), 5314-19).

Benzimidazoles have been widely described.

30

25

The synthesis of 2-phenylbenzimidaz-4-ylamides which also carry a substituted alkyl chain on the amide radical and which are said to have a cytotoxic effect is mentioned in J. Med. Chem. 33 (1990), 814-819. WO 97/04771 mentions 4-benzimidazolamides which

- 35 inhibit PARS. In particular, derivatives which carry a phenyl ring in the 2-position, where the phenyl ring may furthermore be substituted by simple substituents such as nitro, methoxy or CF₃, are described there as being effective. Although some of these substances exhibit good inhibition of the enzyme PARP, the
- 40 derivatives described there have the disadvantage that they have little or no solubility in aqueous solutions and hence cannot be applied as an aqueous solution.
- Benzimidazoles which carry a piperidine ring in the 2-position 45 have also been described. Thus, in J. Het. Chem. 24 (1987), 31, derivatives have been prepared as antihistamine drugs. In J. Het. Chem. 32 (1995), 707 and J. Het. Chem. 26 (1989), 541, analogous

compounds having the same use have been described.

2-Piperidinylbenzimidazoles are mentioned in EP 818454 as antihistamine drugs and in WO 9736554 as agents against hepatitis. Derivatives are likewise mentioned in CA 80, 146143, 5 Fr. 2103639 and in Khim. Geterotsikl. Soedin 1 (1974), 104.

However, the importance of substituents on the phenylaromatics in the benzimidazole fragment has not been investigated.

Furthermore, those benzimidazoles which carry a 4- to 8-membered 10 heterocycle, in particular a piperidine ring, in the 2-position have not been described to date as being PARP inhibitors.

The present application describes the surprising finding that the introduction of a carboxamide radical on the benzimidazole

15 aromatic gives benzimidazoles which constitute novel and highly effective PARP inhibitors, provided that they are substituted in the 2-position by a saturated heterocycle.

In a number of treatments, such as for stroke, the active 20 compounds are applied intravenously as an infusion solution. For this purpose, it is necessary to have substances, in this case PARP inhibitors, which have sufficient water solubility at or about physiological pH (i.e. pH of 5-8), so that an infusion solution can be prepared. However, many of the PARP inhibitors 25 described, in particular the more effective PARP inhibitors, have the disadvantage that they exhibit only little or no water solubility at these pH values and are therefore not suitable for intravenous application. Such active compounds can be applied only with excipients which are intended to impart water 30 solubility (cf. WO 97/04771). These excipients, for example polyethylene glycol and dimethyl sulfoxide, frequently cause side effects or are even not tolerated. No highly effective PARP inhibitors having sufficient water solubility have been described to date.

35

It was surprisingly found that benzimidazoles which carry a piperidine ring on the imidazole ring are highly effective inhibitors and, owing to the incorporation of the aliphatic amine radical, permit salt formation with acids, resulting in 40 substantially improved water solubility and hence permitting the preparation of an infusion solution.

The present invention describes novel benzimidazole derivatives of the formula I which have advantages over the compounds
45 described above and constitute potent PARP inhibitors and at the

same time have sufficient water solubility. When compounds of the formula I are referred to, they are understood as meaning the compounds of the formulae Ia and Ib.

The present invention relates to substituted benzimidazoles of 5 the formula I:

15 where

10

R¹ is hydrogen or branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, where one carbon atom of the alkyl radical may furthermore carry OR⁵ (where R⁵ is hydrogen or C₁-C₄-alkyl), or one carbon atom in the chain may also carry an =O group or a group NR⁸R⁹, where R⁸ and R⁹, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR⁸R⁹ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the carbon chains in R⁸ or R⁹ or the ring formed by NR⁸R⁹ may furthermore carry a radical R⁶ which, independently of R², may have the same meaning as R²,

R⁴ is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, chlorine, bromine, fluorine, nitro, cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰ or OR⁸,
30 where R⁸ and R⁹, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR⁸R⁹ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical (branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ or phenyl), and R¹⁰ may be hydrogen, C₁-C₄-alkyl or phenyl and R⁴¹ may have the same meanings as R²¹,

A is a saturated or monounsaturated heterocyclic, 4- to 8-membered ring which contains one or two nitrogen atoms, it being possible for an oxygen or sulfur atom additionally to be incorporated, which oxygen or sulfur atom is substituted by R² and R³, where

is hydrogen, branched or straight-chain C_1-C_8 -alkyl which may furthermore be substituted by R^{23} , and a carbon atom of the chain may carry an =0 group, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl, $-CO-(NH)_{0,1}-R^{21}$, $COOR^{21}$ or phenyl, where R^{21} is hydrogen,

branched or straight-chain C1-C6-alkyl, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl, phenyl- C_1-C_4 -alkyl, C_3 - C_7 -cycloalkyl or phenyl, and each radical may furthermore carry $(CH_2)_{0-2}-R^{23}$, and the respective phenyl ring in turn may 5 furthermore be substituted by 1, 2 or 3 of the following radicals: chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and straight-chain C₁-C₄-alkyl, nitro, CF₃, cyano, $-(CH_2)_{0-2}-NR^{24}R^{25}$, NH-CO-R¹⁰, OR¹⁰, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-alkyl, SO_2Ph , SO_2NH , $NHSO_2-C1-C_4-alkyl$, $NHSO_2Ph$ and CF_3 , where R^{24} and R²⁵, independently of one another, are each hydrogen or 10 $C_1-C_4-alkyl$ and $NR^{24}R^{25}$ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical of branched or straight-chain C1-C6-alkyl, $C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_4-alkyl$, $CO-R^{22}$, $COOR^{22}$ (where R^{22} is hydrogen, branched or straight-chain C1-C6-alkyl, 15 C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl, phenyl- C_1-C_4 -alkyl, C_3-C_7 -cycloalkyl or phenyl) or phenyl, and R^{10} is hydrogen, C_1-C_4 -alkyl or phenyl, and

- 20 R²³ is NR²⁶R²⁷ where R²⁶ and R²⁷ are each hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₀-C₄-alkylphenyl, where the phenyl ring may furthermore be substituted by up to 3 radicals Cl, F, Br, I, C₁-C₄-alkyl, CF₃, CN, SO₂-C₁-C₄-alkyl, SO₂-phenyl, NO₂, NH₂, NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-phenyl, OH, O-C₁-C₄-alkyl,
- O-C₁-C₄-alkylphenyl, and NR²⁶R²⁷ may also be a cyclic amine having 3 to 8 members, where a further hetero atom such as O, N and S may also additionally be present, and the ring may furthermore be substituted by a radical R²⁸ where R²⁸ may be C_1 -C₄-alkyl and C_1 -C₄-alkylphenyl,

R³ is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl which is unsubstituted or substituted by C₁-C₆-alkyl or C₃-C₇-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C₁-C₆-alkyl, where one carbon atom of the radical may furthermore carry a phenyl ring which in turn may also be substituted by 1, 2 or 3 of the following radicals: chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and straight-chain C₁-C₄-alkyl, nitro, CF₃, cyano,

(CH₂)₀₋₂-NR³²R³³, NH-CO-R¹⁰, OR¹⁰, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-alkyl,

SO₂Ph, CH₃, SO₂NH, NHSO₂-C₁-C₄-alkyl, NHSO₂Ph and CF₃, where

R³² and R³³, independently of one another, are each hydrogen
or C₁-C₄-alkyl and NR³²R³³ together may be a cyclic amine
having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore
carry a radical of branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl,

C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, CO-R³¹, COOR³¹ or phenyl, and R¹⁰

is hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl or phenyl, and R^{31} may have the same meaning as R^{21} .

and their tautomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, their prodrugs and possible physiologically tolerated salts.

The compounds of the formula I where R¹ is hydrogen are preferred.

The compounds of the formula I where R² is hydrogen are preferred.

10

5

The compounds of the formula I where R⁴ is hydrogen are preferred.

The compounds of the formula I where R³ is bonded to the nitrogen of A are preferred.

15

The compounds of the formula I where R^3 is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, benzyl or phenethyl are preferred.

20

The compounds of the formula I where R^1 , R^2 and R^4 are each hydrogen and A is piperidine which is bonded at the 4-position on the benzimidazole and R^3 is hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, benzyl or phenethyl and is bonded in the 1-position on the piperidine ring are particularly preferred.

:

The respective meanings of R^5 to R^{10} are independent of one another in R^1 to R^4 .

25

The preferred meanings of NR⁸R⁹, NR²⁴R²⁵ and NR³²R³³, as cyclic amine, are piperidine, pyrrolidine, piperazine and homopiperazine. In the case of piperazine and homopiperazine, the ring may preferably furthermore carry a radical of branched or straight-chain C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_0 - R^7 or phenyl, where $R^7 = R^{41}$ or R^{21} for NR⁸R⁹, $R^7 = R^{22}$ for NR²⁴R²⁵ and $R^7 = R^{31}$ for NR³²R³³.

The preferred meaning of A is piperidine, pyrrolidine, piperazine, morpholine or homopiperazine.

The compounds of the formula I where A is piperazine or piperidine are 5 particularly preferred.

The compounds of the formula I may be used in the form of racemates, enantiomerically pure compounds of diastereomers. If enantiomerically pure compounds are desired, these can be obtained, for example, by carrying out a classical resolution of

10

the racemate with the compounds of the formula I or their intermediates used in a suitable optically active base or acid.

The saturated or monounsaturated cyclic structures A may be 5 present as cis-isomers, trans-isomers or mixtures thereof.

The present invention also relates to compounds which are mesomers or tautomers of compounds of the formula I.

- 10 The present invention furthermore relates to the physiologically tolerated salts of the compound I, which can be obtained by reacting compounds I with a suitable acid or base. Suitable acids and bases are listed, for example, in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Vol. 10, pages
- 15 224-285. These include, for example, hydrochloric acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, maleic acid, fumaric acid, etc., and sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium hydroxide and Tris.

Prodrugs are understood as meaning those compounds which are metabolized in vivo to give compounds of the formula I. Typical prodrugs are phosphates, carbamates of amino acids, esters and others.

The preparation of the novel benzimidazoles I can be carried out by various routes which are shown in synthesis scheme 1.

30

35

40

8

Synthesis Scheme 1

The benzimidazole I or VII is obtained by condensation of the 35 aldehyde V with phenylenediamines VI, the procedure preferably being carried out in polar solvents, such as ethanol or dimethylformamide, and with the addition of acids, such as acetic acid, at elevated temperatures, as a rule from 80 to 120°C. It is advantageous for the reaction to add weak oxidizing agents, such 40 as copper(II) salts, which are added as aqueous solution.

Synthesis Scheme 2

5

20

COOH
$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$H_{2}N$$

$$NH_{2}$$

$$R^{4}$$

$$CO-R$$

$$R^{4}$$

$$CO-R$$

$$R^{4}$$

$$CO-R$$

$$R^{4}$$

$$CO-R$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{7}$$

$$R^{7}$$

$$R^{8}$$

$$R^{3}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{5}$$

$$R^{5}$$

$$R^{7}$$

$$R^{7}$$

$$R^{7}$$

$$R^{7}$$

$$R^{8}$$

$$R^{7}$$

$$R^{8}$$

$$R^{7}$$

$$R^{8}$$

$$R^{9}$$

$$R$$

If, in the phenylenediamine VI, R is NH₂, novel compounds I are formed directly in the condensation. Otherwise, if R is O-alkyl, these esters can be reacted with ammonia, if required at elevated temperatures and superatmospheric pressure, to give the amide I. Alternatively, the esters VII can be reacted with hydrazine in polar solvents, such as the alcohols butanol and ethanol or dimethylformamide, at elevated temperatures, preferably from 80 to 130°C, the result being hydrazide VII (R = NHNH₂) which can then be reduced under reductive conditions, for example with Raney nickel in alcohols under reflux, to give the amide I.

The radical R^1 on the benzimidazole radical in I (R^1 = H) is introduced under conventional alkylating conditions. Benzimidazoles I are alkylated with R^1 – L, where L is a leaving group, using a base at from 25 to 150°C, but mainly at elevated temperatures such as from 60 to 130°C, the novel product I where $R^1 \neq$ hydrogen being obtained. The procedure is carried out in solvents, for example dimethylformamide, dimethylsulfoxide, alcohols, e.g. ethanol, ketones, e.g. methyl ethyl ketone or acetone, aliphatic ethers, e.g. tetrahydrofuran, and hydrocarbons,

e.g. toluene, it also being possible to use mixtures. Suitable bases are, for example, alcoholates, e.g. sodium ethanolate and potassium tert-butanolate, carbonates, e.g. potassium carbonate, hydrides, e.g. sodium hydroxide, and hydroxides, e.g. sodium hydroxide and potassium hydroxide.

5

10

Various crown ethers, such as 18-crown-6, may also be added in catalytic amounts. Phase transfer conditions may also be employed (for methods, cf. R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, page 445 et seq.). The leaving group L used may be a halide, e.g. bromide, chloride or iodide, or, for example, a tosylate or mesylate.

Synthesis Scheme 3

$$R^{2}$$
 R^{3}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{4}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{3}

15

20

Alternatively to the aldehydes V shown in Scheme 1 it is also possible to use acids, such as IX (cf. Scheme 2), or nitriles, such as XIII (cf. Scheme 3), instead of the aldehyde. The preparation of these derivatives is carried out analogously to the preparation of the substituted aldehydes V. Starting from IX, the

condensation to give VII is carried out in two stages. First, the acid IX is reacted with the aniline VI with a peptide-like coupling to give the amide XI. The conditions used here are the conventional ones which are listed, for example, in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4th Edition, E5, Chapter V, or C. R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, page 972 et seq. Cyclization to the benzimidazole is then effected at elevated temperatures, for example from 60 to 180°C, with or without solvents, such as dimethylformamide, with the addition of acids, such as acetic acid, or directly in acetic acid itself.

10

5

The reaction of the phenylenediamine VI with nitrile XIII is likewise effected under conventional conditions. It is possible to employ solvents, such as dimethylformamide, with the addition of acids at elevated temperatures, such as from 60 to 200°C. However, it is also possible to use the conventional methods for the preparation of amides from nitriles, as described in J. Amer. Chem. Soc. (1957), 427 and J. Org. Chem. (1987), 1017.

The substituted benzimidazoles I contained in the present invention are inhibitors of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase or PARP (EC 2.4.2.30).

20

25

15

The inhibitory effect of the substituted benzimidazoles I was determined by an enzyme test already known in the literature, the K_i value being determined as a measure of activity. The benzimidazoles I were measured in this way for an inhibitory effect of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase or PARP (EC 2.4.2.30).

....

The substituted benzimidazoles of the formula I are inhibitors of poly(ADP)-ribose)polymerase (PARP) or, as it is also referred to, poly(ADP-ribose)synthase (PARS) and can therefore be used for the treatment and prophylaxis of disorders which are associated with increased activity of these enzymes.

The compounds of the formula I can be used for preparing drugs for the treatment of damage following ischemias and for prophylaxis where ischemias of various organs are expected.

The present benzimidazoles of the formula I can then be used for the treatment and prophylaxis of neurodegenerative disorders which occur after ischemia, trauma (craniocerebral trauma), massive bleeding, subarachnoid hemorrhages and stroke, and of neurodegenerative disorders such as multi-infarct dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease and of 10 epilepsies, in particular of generalized epileptic attacks, for example petit mal and tonoclonic attacks and partial epileptic attacks such as temporal lobe, and complex partial attacks, and furthermore for the treatment and prophylaxis of cardiac damage following myocardial ischemias and damage to the kidneys following renal ischemias, for example acute renal insufficiency, acute renal 15 failure, damage which is caused by drug therapy such as, for example, during ciclosporin therapy or damage which occurs during or after a kidney transplantation. Furthermore, the compounds of the formula I can be used for the treatment of acute myocardial infarction and damage which occurs during and after its lysis under treatment with drugs (for example with TPA, reteplase or streptokinase or mechanically with a laser or Rotablator) and of microinfarcts such as, for example, during and after replacement

of the heart valve, aneurysm resections and heart transplantations. The present benzimidazoles I can also be used for the treatment of a revascularization of critically narrowed coronary arteries, for example in PCTA and bypass operations, and 5 critically narrowed peripheral arteries, for example arteries of the leg. Moreover, the benzimidazoles I may be useful in the chemotherapy of tumors and their metastasis and for the treatment of inflammations and rheumatic disorders, for example rheumatoid arthritis. In addition, the compounds of the formula I can be 10 used to treat diabetes mellitus or to treat sepsis and multiorgan failure such as, for example, during septic shock and adult respiratory distress syndrome (ARDS, shock lung).

The novel drug formulations contain a therapeutically effective 15 amount of the compounds I in addition to the conventional drug excipients.

For local external application, for example in the form of powders, ointments or sprays, the active compounds may be present 20 in the conventional concentrations. As a rule, the active compounds are present in an amount of from 0.001 to 1, preferably from 0.001 to 0.1, % by weight.

In the case of internal use, the preparations are administered in 25 single doses. From 0.1 to 100 mg per kg of body weight are administered in a single dose. The formulation can be administered daily in one or more doses, depending on the type and severity of the disorders.

- 30 Depending on the desired method of application, the novel drug formulations contain the conventional carriers and diluents in addition to the active compound. For local external application, pharmaceutical excipients such as ethanol, isopropanol, oxethylated castor oil, oxethylated hydrogenated castor oil,
- 35 polyacrylic acid, polyethylene glycol, polyethylene glycol stearate, ethoxylated fatty alcohols, liquid paraffin, vaseline and lanolin, may be used. For internal use, for example, lactose, propylene glycol, ethanol, starch, talc and polyvinylpyrrolidone are suitable.

Antioxidants, such as tocopherol and butylated hydroxyanisole, and butylated hydroxytoluene, flavor-improving additives, stabilizers, emulsifiers and lubricants may furthermore be present.

The substances contained in the formulation in addition to the active compound, and the substances used in the preparation of pharmaceutical formulations, are toxicologically safe and are compatible with the respective active compound. The preparation of the drug formulations is carried out in a conventional manner, for example by mixing the active compound with other conventional carriers and diluents.

The drug formulations can be administered by various methods of 10 application, for example perorally, parenterally, such as intravenously by infusion, subcutaneously, intraperitoneally and topically. Thus, the formulations such as tablets, emulsions, infusion and injection solutions, pastes, ointments, gels, creams, lotions, powders and sprays are possible.

15

In addition to the substances stated in the examples, the following compounds are particularly preferred and can be synthesized according to said preparation methods:

- 20 1. 2-(N-(O-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 2. 2-(N-methylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 3. 2-(N-isopropylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 4. 2-(N-cyclohexylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 25 5. 2-(N-(trans-4-propylcyclohex-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 6. 2-(N-benzylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 7. 2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 30 8. 2-(N-(2(4-fluorophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 9. 2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 10. 2-(N-(2(4-bromophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-35 4-carboxamide
 - 11. 2-(N-(2(4-iodophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 12. 2-(N-(2(4-nitrophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 40 13. 2-(N-(2(4-cyanophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 14. 2-(N-(2(4-(trifluoromethyl)phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 15. 2-(N-(2(4-methylphenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-45 4-carboxamide
 - 16. 2-(N-(2(4-hydroxyphenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide

- 17. 2-(N-(2(4-methoxyphenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 18. 2-(N-(2(4-(N',N'-dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 19. 2-(N-(2(4-(N'-acetylamino)phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 20. 2-(N-(2(4-(N'-phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 21. 2-(N-(2(4-(phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl) benzimidazole-4-carboxamide
 - 22. 2-(N-(2(4-(methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 23. 2-(N-acetylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 24. 2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 15 25. 2-(N-isopropylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 26. 2-(N-cyclohexylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 27. 2-(N-(trans-4-propylcyclohex-1-yl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 28. 2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4-20 carboxamide
 - 29. 2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 30. 2-pyrrolidin-3-ylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 31. 2-(N-acetylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 25 32. 2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 33. 2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 34. 2-(N-isopropylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 35. 2-(N-cyclohexylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 30 36. 2-(N-(trans-4-propylcyclohex-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 37. 2-(N-benzylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 38. 2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 35 39. 2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 40. 2-(N-(2(4-nitrophenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 41. 2-(N-(2(4-cyanophenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-40 4-carboxamide
 - 42. 2-(N-(2(4-(trifluoromethyl)phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 43. 2-(N-(2(4-methylphenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 45 44. 2-(N-(2(4-hydroxyphenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide

25

- 45. 2-(N-(2(4-methoxyphenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 46. 2-(N-(2(4-(N',N'-dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 47. 2-(N-(2(4-(N'-acetylamino)phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 48. 2-(N-(2(4-(N'-phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 49. 2-(N-(2(4-(phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 50. 2-(N-(2(4-(methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 51. 2-pyrrolidin-2-ylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 52. 2-(N-acetylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 15 53. 2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 54. 2-(N-methylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 55. 2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 56. 2-(N-isopropylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 20 57. 2-(N-cyclohexylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 58. 2-(N-(trans-4-propylcyclohex-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 59. 2-(N-benzylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 60. 2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 61. 2-(N-(2(4-fluorophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 62. 2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 30 63. 2-(N-(2(4-bromophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 64. 2-(N-(2(4-iodophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 65. 2-(N-(2(4-nitrophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 66. 2-(N-(2(4-cyanophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 67. 2-(N-(2(4-(trifluoromethyl)phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 40 68. 2-(N-(2(4-methylphenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 69. 2-(N-(2(4-hydroxyphenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 70. 2-(N-(2(4-methoxyphenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 71. 2-(N-(2(4-(N',N'-dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- 72. 2-(N-(2(4-(N'-acetylamino)phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 73. 2-(N-(2(4-(N'-phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 74. 2-(N-(2(4-(phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 75. 2-(N-(2(4-(methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 76. 2-homopiperazin-4-ylbenzimidazole-4-carboxamide
- 10 77. 2-(N-acetylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 78. 2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 79. 2-(N-methylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 80. 2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 15 81. 2-(N-isopropylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 82. 2-(N-cyclohexylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 83. 2-(N-(trans-4-propylcyclohex-1-yl)homopiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 84. 2-(N-benzylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 20 85. 2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 86. 2-(N-(2(4-fluorophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 87. 2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 88. 2-(N-(2(4-bromophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzim-idazole-4-carboxamide
 - 89. 2-(N-(2(4-iodophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzim-idazole-4-carboxamide
- 30 90. 2-(N-(2(4-nitrophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzim-idazole-4-carboxamide
 - 91. 2-(N-(2(4-cyanophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzim-idazole-4-carboxamide
- 92. 2-(N-(2(4-(trifluoromethyl)phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 93. 2-(N-(2(4-methylphenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 94. 2-(N-(2(4-hydroxyphenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benz-imidazole-4-carboxamide
- 40 95. 2-(N-(2(4-methoxyphenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benz-imidazole-4-carboxamide
 - 96. 2-(N-(2(4-(N',N'-dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 97. 2-(N-(2(4-(N'-acetylamino)phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-45 yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 98. 2-(N-(2(4-(N'-phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)homo-piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- 99. 2-(N-(2(4-(phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl) benzimidazole-4-carboxamide
- 100.2-(N-(2(4-(methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 101.1-methyl-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 102.2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methylbenzimid-azole-4-carboxamide
 - 103.1-methyl-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carbox-amide
- 10 104.1-methyl-2-(N-isopropyl-piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 105.2-(N-benzylpiperidin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 106.1-methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 107.2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazole-4-carboxamide
 - 108.2-(N-acetylpiperidin-3-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carbox-amide
- 20 109.1-methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 110.2-(N-acetylpyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carbox-amide
 - 111.2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
- 25 112.1-methyl-2-(N-methylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 113.1-methyl-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 114.1-methyl-2-(N-isopropylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-30 carboxamide
 - 115.2-(N-benzylpyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 116.1-methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 35 117.2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)pyrrolidin-3-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 118.1-methyl-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 119.2-(N-acetylpyrrolidin-2-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
- 40 120.1-methyl-2-piperazin-4-ylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 121.2-(N-acetylpiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 122.2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazole-4-carboxamide
- 45 123.1-methyl-2-(N-methylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- 124.1-methyl-2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 125.1-methyl-2-(N-isopropylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 126.2-(N-benzylpiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 127.1-methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 128.2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)piperazin-4-yl)-1-methyl-10 benzimidazole-4-carboxamide
 - 129.2-(homopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 130.2-(N-acetylhomopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
- 131.2-(N(O-tert-butoxycarbonyl)homopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 132.1-methyl-2-(N-methylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 133.1-methyl-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 20 134.1-methyl-2-(N-isopropylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 135.2-(N-benzylhomopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 136.1-methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)benzimida zole-4-carboxamide
 - 137.2-(N-(2(4-chlorophenyl)eth-1-yl)homopiperazin-4-yl)-1-methylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 138.1-ethyl-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 139.2-(piperidin-4-yl)-1-isopropylbenzimidazole-4-carboxamide
- 30 140.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 141.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 142.1-(2-(amino)eth-1-y1)-2-(piperidin-4-y1)benzimidazole-4-35 carboxamide
 - 143.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 144.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 40 145.2-(piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 146.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 147.1-ethyl-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 45 148.2-(piperidin-3-yl)-1-isopropylbenzimidazole-4-carboxamide
 - 149.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- 150.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 151.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 152.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carboxamide
 - 153.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
- 154.2-(piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimid-0 azole-4-carboxamide
 - 155.1-(2-(2-ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 156.1-ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 157.1-isopropyl-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 15 158.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 159.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 160.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-20 carboxamide
 - 161.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 162.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 25 163.2-(pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 164.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 165.1-ethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 30 166.1-isopropyl-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 167.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 168.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 35 169.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 170.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 171.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)benzimid-40 azole-4-carboxamide
 - 172.2-(pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 173.1-(2-(2-ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 45 174.1-ethyl-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 175.1-isopropyl-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- 176.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 177.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 178.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 179.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 180.2-(piperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)benzimid-10 azole-4-carboxamide
 - 181.2-(piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 182.1-(2-(2-ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 15 183.1-ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 184.1-isopropyl-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 185.1-(2-(hydroxy)eth-1-y1)-2-(homopiperazin-4-y1)benzimidazole-4-carboxamide
- 186.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-20 4-carboxamide
 - 187.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 188.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 25 189.2-(homopiperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 190.2-(homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 191.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 192.1-ethyl-2-(N-propylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carbox-amide
 - 193.1-isopropyl-2-(N-propylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 35 194.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-4-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 195.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 196.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-4-yl)benzimid-40 azole-4-carboxamide
 - 197.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 198.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 45 199.2-(N-propylpiperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazole-4-carboxamide

- 200.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 201.1-ethyl-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 202.1-isopropyl-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4carboxamide
 - 203.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 204.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
- 10 205.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 206.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 207.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 208.2-(N-propylpiperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 209.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 20 210.1-ethyl-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carbox-amide
 - 211.1-isopropyl-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 212.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 213.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 214.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 30 215.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 216.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 217.2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-35 benzimidazole-4-carboxamide
 - 218.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 219.1-ethyl-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carbox-amide
- 40 220.1-isopropyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 221.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
- 222.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)benzimid-45 azole-4-carboxamide
 - 223.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- 224.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 225.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 5 226.2-(pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(N-propylpyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 227.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpyrrolidin-2-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 228.1-ethyl-2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 10 229.1-isopropyl-2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 230.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
- 231.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 232.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperazin-4-yl)benzimid-azole-4-carboxamide
 - 233.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 20 234.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylpiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 235.2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 236.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 237.1-ethyl-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 238.1-isopropyl-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 30 239.1-(2-(hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
 - 240.1-(2-(methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide
- 241.1-(2-(amino)eth-1-yl)-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)-35 benzimidazole-4-carboxamide
 - 242.1-(2-(N,N-dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 243.1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 40 244.2-(N-propylhomopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 245.1-(2-(2-ethylpiperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propylhomo-piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 246.6-chloro-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 45 247.6-chloro-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 248.6-chloro-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide
 - 249.6-chloro-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

```
250.6-chloro-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
251.6-ethyl-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
```

252.6-ethyl-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide

253.6-ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide 5 254.6-ethyl-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

255.6-ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

256.6-amino-2-(piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

257.6-amino-2-(piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide

258.6-amino-2-(pyrrolidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide

10 259.6-amino-2-(piperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

260.6-amino-2-(homopiperazin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

261.2-(piperidin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide

262.2-(piperidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)benzimidazole-4carboxamide

263.2-(pyrrolidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide

264.2-(piperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide

20 265.2-(homopiperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)benzimidazole-4-carboxamide

266.2-(3-methylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

267.2-(3-cyclohexylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

268.2-(2-cyclohexylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

25 269.2-(3-phenylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

270.2-(4-phenylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

271.2-(2-(hydroxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

272.2-(2-(ethoxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

273.2-(2-(cyclohexyloxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

274.2-(2-(benoxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

35 275.2-(2-(phenoxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

Example 1

2-(Piperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide · 2 HCl

40

30

45 a) N-(2-Amino-3-ethoxycarbonyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxanilide

5.5 g (24 mmol) of

1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid and 4.3 g (24 mmol) of ethyl 2,3-diaminobenzoate were dissolved with 6.0 g (60 mmol) of triethylamine and 3.2 g (24 mmol) of

- 1-hydroxybenzotriazole in 100 ml of anhydrous tetrahydrofuran. At 0°C, 4.6 g (24 mmol) of N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide were then added and the whole was stirred for 1 hour. Stirring was then continued for 24 hours at room temperature. The reaction
- mixture was evaporated down under reduced pressure and the residue obtained was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution. The ethyl acetate phase was also washed with 5% strength aqueous citric acid solution, dried and evaporated down under reduced pressure.
- 8.4 g of the product were obtained.
 - b) Ethyl
 2-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)benzimidazole-4carboxylate
- 8.1 g of the intermediate la in 100 ml of concentrated acetic acid were refluxed for 30 minutes. The whole was then evaporated down under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate phase was also washed with aqueous sodium bicarbonate solution and water then evaporated down under reduced pressure.
 4.6 g of the product were obtained.
- c) 2-Piperidin-4-ylbenzimidazole-4-carboxylate x 2 HCl 30 3.7 g (9.9 mmol) of the intermediate 1b were added to 50 ml of a 4M solution of hydrogen chloride in dioxane and stirred for 1 hour at room temperature. Thereafter, the batch was diluted with a large amount of ether and the resulting precipitate was filtered off with suction. 3.2 g of the product were obtained.
 - d) 2-Piperidin-4-ylbenzimidazole-4-carbohydrazide
- 2.7 g (7.8 mmol) of the intermediate 1c and 2.7 g (54 mmol) of hydrazine in 30 ml of n-butanol were refluxed for 15 hours. Thereafter, the whole was evaporated down under reduced pressure and the residue obtained was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was separated off, dried and

10

15

35

40

45

evaporated down under reduced pressure. 0.9 g of the product was obtained.

e) 2-Piperidin-4-ylbenzimidazole-4-carboxamide x 2 HCl

About 2.4 g of Raney nickel in 20 ml of water were added to 0.8 g (3.1 mmol) of the intermediate 1d in 20 ml of dimethylformamide, and the whole was heated to 100°C for 8 hours. The reaction mixture was then filtered. The residue was taken up in ethanol and a crude product was precipitated by adding ether. The precipitate was dissolved in isopropanol, and a solution of hydrogen chloride in isopropanol was added. The resulting precipitate was filtered off with suction. 0.52 g of the product was obtained.

¹H-NMR (D₆-DMSO). $\delta = 1.8-2.3$ (4H), 2.8-3.5 (5H), 7.2 (1H), 7.7 (1H), 7.8 (1H), 8.5 (broad) and 9.2 (broad) ppm.

Example 2
20 2-Piperidin-4-ylbenzimidazole-4-carboxamide

The example was prepared analogously to Example 1.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.7 (1H), 1.9-2.2 (4H), 2.75 (1H), 3.8 (1H), 25 7.2 (1H), 7.6 (1H), 7.8 (1H) and 9.3 (broad) ppm.

Example 3
2-(N-Acetylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

30 a) Methyl 2-(N-acetylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxylate

3.3 g (19.9 mmol) of methyl 2,3-diaminobenzoate were dissolved in 100 ml of methanol, and a solution of 4.0 g (25.8 mmol) of N-acetylpiperidine-4-carbaldehyde in 100 ml of methanol was added dropwise at room temperature. The whole was stirred for about 10 minutes at room temperature. Thereafter, 5.2 g (25.8 mmol) of copper(II) acetate, which was dissolved in 100 ml of water, were added dropwise and the whole was refluxed for 30 minutes. After cooling, 25 ml of concentrated hydrochloric acid were added carefully and the whole was again refluxed. 7.15 g (29.8 mmol) of sodium sulfide nonahydrate, dissolved in 100 ml of water, were then added dropwise and the whole was boiled for a further 10 minutes. After cooling, the reaction solution was evaporated down under reduced pressure. The residue obtained was dispersed in water and filtered. The filtrate was rendered alkaline with aqueous sodium bicarbonate solution and was

extracted several times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water, dried and evaporated down under reduced pressure. 4.5 g of the product were obtained.

5

- b) 2-(N-Acetylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carbohydrazide
- 4.3 g (14.9 mmol) of the intermediate 3a were refluxed with 3.7 g (74.3 mmol) of hydrazine hydrate in 100 ml of ethanol for 2.5 hours. The whole was then evaporated down under reduced pressure, the crude product obtained being used directly in the following reaction step.
- c) 2-(N-Acetylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide
- 5 g Raney nickel were added to a mixture of 100 ml of dimethylformamide and 50 ml of water. The residue from reaction step 3b, dissolved with water, was then carefully added dropwise at room temperature so that the gas evolution observed could be controlled. The whole was then heated to 100°C for 2 hours. After cooling, filtration was carried out and the filtrate was evaporated down under reduced pressure. The residue obtained was taken up in a little methylene chloride and the product was precipitated by carefully adding ether. 3.2 g of the product were obtained.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.8-2.3 (4H), 2.8-3.5 (5H), 7.2 (1H), 7.7 (1H), 7.8 (1H), 8.5 (broad) and 9.2 (broad) ppm.

30 Example 4

2-(N-Propylpiperidin-4-yl)benzimidazole-4-carboxamide

0.25 g (1 mmol) of the product from Example 2, 59 mg (1 mmol) of n-propanal and 125 μl (2 mmol) of acetic acid were dissolved in 35 25 ml of ethanol. Thereafter, 64 mg (1 mmol) of sodium cyanoborohydride were added at room temperature and the whole was stirred for 16 hours. The reaction solution was evaporated down under reduced pressure and the residue was partitioned between methylene chloride and aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with water, separated off, dried and evaporated down under reduced pressure. The residue obtained was purified chromatographically using the mobile phase 4/1 ethyl acetate/methanol, 0.07 g of the product being obtained.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 0.9 (3H), 1.5 (2H), 1.9 (2H), 2.3 (2H), 2.9 (2H), 3.3 (1H), 7.25 (1H), 7.6 (1H), 7.8 (1H), 9,3 (1H) and 12.8 (1H) ppm.

5 Example 5

2-Piperidin-3-ylbenzimidazole-4-carboxamide x 2 HCl

1.3 g (3.8 mmol) of the product from Example 6 were dissolved in 20 ml of isopropanol, and 50 ml of isopropanolic hydrochloride
10 solution were added. The whole was stirred for 1 hour at room temperature. The resulting precipitate was filtered off with suction, 1.1 g of the product being obtained.

¹H-NMR (D₆-DMSO). $\delta = 1.95-2.3$ (3H), 2.45 (1H), 3.2 (1H), 3.5 15 (1H), 3.9 (1H), 7.6 (1H) and 7.95 (2H) ppm.

Example 6

2-(N-(O-tert-Butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxamide

- a) Ethyl 2-amino-3-(N-(O-tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)amido-
- 4 g (17.4 mmol) of N-(O-tert-butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid and 4.8 ml (34.9 mmol) of triethylamine were dissolved in 100 ml of anhydrous tetrahydrofuran. 1.7 ml (17.4 mmol) of ethyl chloroformate, dissolved in 10 ml of anhydrous tetrahydrofuran, were then added dropwise at -10°C. The whole was stirred for 1 hour at 0°C. Thereafter, 2.9 g (17.4 mmol) of methyl 2,3-diaminobenzoate were added, once again at -10°C, and the whole was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction solution was evaporated down
- under reduced pressure and the residue obtained was
 partitioned between ethyl acetate and water. The organic
 phase was also washed with aqueous sodium bicarbonate
 solution and water, dried and evaporated down under reduced
 pressure. 5.5 g of the product were obtained.
- 40 b) Methyl 2-(N-(O-tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4-carboxylate
- 5.4 g (14.3 mmol) of the product from 6a in 100 ml of acetic acid were refluxed for 75 minutes. After cooling, the whole was evaporated down under reduced pressure and the resulting residue was purified chromatographically using the mobile

phase 1/1 ethyl acetate/heptane. 2.7 g of the product were obtained.

- c) 2-(N-(0-tert-Butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4carbohydrazide
- 2.3 g (6.4 mmol) of the product from 6b were refluxed with 1.6 g (32 mmol) of hydrazine hydrate in 20 ml of ethanol for 2.5 hours. After cooling, the whole was evaporated down under reduced pressure. The residue was treated with water, the resulting precipitate being filtered off with suction and dried. 1.6 g of the product were obtained.
- d) 2-(N-O-tert-Butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)benzimidazole-4to carboxamide

1.6 g of the product from 6c were reacted analogously to the method from 3c. 1.3 g of the product were obtained.

20 $^{1}\text{H-NMR}$ (D₆-DMSO). δ = 1.4 (1H), 1.5 (1H), 2.9 (1H), 3.1 (1H), 3.9 (1H), 4.2 (1H), 7.3 (1H), 7.7 (1H), 7.8 (1H), 9.1 (broad) and 13 (broad) ppm.

The substances mentioned in the following examples were prepared 25 in analogy to Examples 1 to 6:

Example 7

2-(N-Benzylpiperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide 1 H-NMR (D₆-DMSO); δ = 1.6-1.8(3H), 2.1(2H), 2.3(1H), 2.8(1H), 30 3.1(1H), 3.2(1H), 3.5(2H), 7.2-7.4(6H), 7.6(2H), 7.8(2H) and 9.2 (broad) ppm.

Example 8

 $2-(N-Methylpiperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times 2$ HCl 35 $^{1}H-NMR$ (D₂O): δ = 2.1(2H), 2.3(1H), 2.5(1H), 3.1(3H), 3.2(1H), 3.5(1H), 3.7(1H), 4.0(2H), 7.7(1H) and 8.0(2H) ppm.

Example 9

2-Piperazin-4-yl-benzimidazole-4-carboxamide

40 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.5(4H), 3.3(4H), 7.2(1H), 7.6-7.7(2H), 7.8(1H) and 9.3(1H) ppm.

Example 10

2-(N-Propylpiperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times 2 HCl 45 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.9(3H), 1.5(2H), 1.9(2H), 2.0(4H), 2.3(2H), 2.9(3H), 7.2(1H), 7.6(2H), 7.8(1H) and 9.3 (broad) ppm.

Example 11

2-(N-(3-Phenylprop-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide × 2HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 2.0-2.5(6H)$, 2.8(2H), 3.1(1H), 3.2-3.4(3H), 5 3.7(1H), 3.8-4.0(2H), 7.3-7.5(5H), 7.7(1H) and 8.0(2H) ppm.

Example 12

2-(N-Benzoylpiperidin-3-yl)-benzimidazole-4-carboxamide 1 H-NMR (CF₃COOD): δ = 1.9(1H), 2.6(1H), 3.8(1H), 3.9-4.2(4H), 10 4.3(1H), 4.8(1H) and 7.5-8.2(8H) ppm.

Example 13

 $2-(N-Benzylpiperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times 2$ HCl ^1H-NMR (D₂O): $\delta=2.3(2H)$, 2.6(2H), 3.3(2H), 3.8(3H), 4.5(2H) and 15 7.5-8.0(8H) ppm.

Example 14

2-(1-(1-Methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide × 3 HCl

20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 1.4(2H)$, 1.6-2.0(6H), 2.0-2.4(7H), 2.7-3.0(6H), 7.2(1H), 7.7(2H), 7.8(1H) and 9.4 (broad) ppm.

Example 15

2-(N-n-Pentylpiperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide 25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.9(3H), 1.2-1.5(6H), 1.7-2.1(6H), 2.3(2H), 2.8-3.0(4H), 7.3(1H), 7.6-7.8(3H), 9.4(1H) and 12.8 (broad) ppm.

Example 16

2-(N-Isobut-1-yl-piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide30 ¹H-NMR (D₆-DMSO): $\delta=0.9(6H)$, 1.8-2.1(10H), 2.9(2H), 7.2(1H), 7.6(2H), 7.8(1H), 9.2(1H) and 12.5 (broad) ppm.

Example 17

 $2-(N-n-Butylpiperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times HCl$ 35 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.9(3H), 1.3(2H), 1.7(2H), 2.2-2.4(4H), 3.0-3.2(4H), 3.4-3.6(3H), 7.5(1H), 7.8-8.0(2H), 8.0(1H), 8.7 (broad) and 10.9 (broad) ppm.

Example 18

Example 19

 $2-(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times 2$ HCl 1 H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.5 (3H), 2.9 (3H), 3.3-3.8 (5H), 3.9 (1H), 5.0 (1H), 7.4 (1H), 7.7 (1H), 7.8 (1H), 7.9 (1H) and 8.6 (broad) 5 ppm.

Example 20

2-Piperazin-2-yl-benzimidazole-4-carboxamide x 2 HCl
1.83 g (3.67 mmol) of the product from Example 23 were introduced

- 10 into 250 ml of methanol with 1 g of 10% palladium on carbon and hydrogenated with about 165 ml of hydrogen. The catalyst was filtered off with suction, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in 20 ml of isopropanol, and 50 ml of isopropanolic hydrochloric acid solution were added. The
- 15 resulting precipitate was filtered off with suction to obtain 1.1 g of the product.

¹H-NMR (D₆-DMSO): $\delta = 3.2-3.7(5H)$, 4.0(1H), 5.2(1H), 7.4(1H), 7.8(1H), 7.9(1H) and 10.2 (broad) ppm.

20 Example 21

2-(N-Isopropylpiperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times HCl ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.25(6H), 2.3(4H), 3.1(1H), 3.4-3.6(4H), 3.7(1H), 7.5(1H), 7.7-8.0(3H), 8.7(1H) and 10.7 (broad) ppm.

25 Example 22

2-(4-(2-Ethyl-prop-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazole-4-carboxamide

Example 23

- 30 2-(1,4-Dibenzylpiperazin-2-yl)-benzimidazole-4-carboxamide \times 2 HCl ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.95-3.7 (7H), 3.8-4.9 (4H), 7.1-7.55 (8H), 7.65 (2H), 7.85 (2H), 7.94 (1H), 8.7 (broad) and 12.2 (broad) ppm.
- 35 Example 24

2-(N-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(1-benzylpiperidin-4-ylcarbonyl)-benzimidazole-4-carboxamide 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.7(2H), 1.8-2.0(6H), 2.1(4H), 2.5-2.7(2H), 2.8-3.0(4H), 3.5(4H), 7.2-7.5(11H), 7.7(1H), 8.6(1H), 9.5(1H) and

40 12.3 (broad) ppm.

- Example A: Inhibition of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase or PARP (EC 2.4.2.30)
- 45 A 96-well microtiter plate (Falcon) was coated with histones (type II-AS; SIGMA H7755). In addition, histones were dissolved in carbonate buffer (0.05 M NaHCO3; pH 9.4) to a concentration of

50 μg/ml. The individual wells of the microtiter plate were incubated overnight, each with 100 µl of the histone solution. Thereafter, the histone solution was removed and the individual wells were incubated with 200 µl of a 1% strength BSA (bovine 5 serum albumin) solution in carbonate buffer for 2 hours at room temperature. Washing was then carried out three times with wash buffer (0.05% Tween10 in PBS). For the enzyme reaction, 50 µl of the enzyme reaction solution per well (5 µl of reaction buffer (1M Tris-HCl pH 8.0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT), 0.5 μ l of PARP 10 (c = 0.22 μ g/ μ l), 4 μ l activated DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in water), 40.5 μ l of H₂O) were preincubated with 10 μ l of an inhibitor solution for 10 minutes. The enzyme reaction was started by adding 40 μ l of a substrate solution (4 μ l of reaction buffer (see above), 8 μ l of NAD solution (100 μ m in H₂O), 28 μ l of 15 H₂O). The reaction time was 20 minutes at room temperature. The reaction was stopped by washing three times with wash buffer (see above). This was followed by incubation for one hour at room temperature with a specific anti-poly-ADP-ribose antibody. The antibodies used were monoclonal anti-poly-(ADP-ribose) antibodies 20 "10H" (Biomol SA-276).

The antibodies were used in a 1:5000 dilution in antibody buffer (1% BSA and PBS; 0.05% Tween20). Washing three times with wash buffer was followed by incubation for an hour at room temperature 25 with the secondary antibody. Here, an anti-mouse-IgG coupled with peroxidase (Boehringer Mannheim) was used for the monoclonal antibody and an anti-rabbit-IgG coupled with peroxidase (SIGMA A-6154) was used for the rabbit antibody, each in a 1:10,000 dilution in an antibody buffer. After washing three times with 30 wash buffer, the color reaction was carried out using a 100 µl/well of color reagent (SIGMA, TMB ready-mix, T8540) for about 15 minutes at room temperature. The color reaction was stopped by a 100 μ l of 2M H_2SO_4 . Measurement was then carried out immediately (450 against 620 nm; ELISA "Easy Reader" EAR340AT 35 plate reader, SLT-Lab instruments, Austria). The K_i can be determined in a conventional manner from the inhibition curves at various substrate concentrations.

Example B: Determination of the water solubility

A compound to be measured was dissolved directly in a specified volume of water and the resulting solution was brought to a pH of from 5 to 6 with a sodium acetate solution so that the concentration of the active compound to be tested was reached. If the test substance was not present as a water-soluble salt, it was dissolved in a very small amount of dimethyl sulfoxide and then diluted with water (final concentration of dimethyl

sulfoxide \leq 1%), after which the pH was adjusted here too. Here, Example 1 according to the invention gave a solubility of > 0.5%.

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. The compound of the formula la or lb

$$R^4$$
 NH_2
 NH_2
 $N = R^4$
 $N = R^4$

where

Is hydrogen or branched or straight-chain C_1 - C_6 -alkyl, where one carbon atom of the alkyl radical may furthermore carry OR^5 (where R^5 is hydrogen or C_1 - C_4 -alkyl), or one carbon atom in the chain may also carry an =O group or a group NR^8R^9 , where R^8 and R^9 , independently of one another, are each hydrogen or C_1 - C_4 -alkyl and NR^8R^9 together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the carbon chains in R^8 or R^9 or the ring formed by NR^8R^9 may furthermore carry a radical R^6 which, independently of R^2 , may have the same meaning as R^2 ,

is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, chlorine, bromine, fluorine, nitro, cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰ or OR⁸, where R⁸ and R⁹, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR⁸R⁹ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical (branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ or phenyl), and R¹⁰ may be hydrogen, C₁-C₄-alkyl or phenyl and R⁴¹ may have the same meanings as R²¹,

A is a saturated or monounsaturated heterocyclic, 4- to 8-membered ring which contains one or two nitrogen atoms, it being possible for an oxygen





or sulfur atom additionally to be incorporated and wherein the ring is substituted by R^2 and R^3 , where

 R^2 is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₈-alkyl which may furthermore be substituted by R²³, and a carbon atom of the chain may carry an =O group, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, -CO-(NH)_{0,1}-R²¹, COOR²¹ or phenyl, where R²¹ is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl or phenyl, and each radical may furthermore carry (CH₂)₀₋₂-R²³, and the respective phenyl ring in turn may furthermore be substituted by 1, 2 or 3 of the following radicals: chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and straight-chain C_1-C_4 -alkyl, nitro, CF_3 , cyano, $-(CH_2)_{0.2}-NR^{24}R^{25}$, NH-CO-R¹⁰, OR^{10} , COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-alkyl, SO₂Ph, SO₂NH₂, NHSO₂-Cl-C₄-alkyl, NHSO₂Ph and CF₃, where R²⁴ and R²⁵, independently of one another, are each hydrogen or C₁-C₄-alkyl and NR²⁴R²⁵ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical of branched or straight-chain C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, CO-R²², COOR²² (where R²² is hydrogen, branched or straight-chain C₁-C₆alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl or phenyl) or phenyl, and R¹⁰ is hydrogen, C₁-C₄-alkyl or phenyl, and

is NR²⁶R²⁷ where R²⁶ and R²⁷ are each hydrogen, C₁-C₆-alkyl, C₀-C₄-alkylphenyl, where the phenyl ring may furthermore be substituted by up to 3 radicals Cl, F, Br, I, C₁-C₄-alkyl, CF₃, CN, SO₂-C₁-C₄-alkyl, SO₂-phenyl, NO₂, NH₂, NHCO-C₁-C₄-alkyl, NHCO-phenyl, OH, O-C₁-C₄-alkyl, O-C₁-C₄-alkylphenyl, and NR²⁶R²⁷ may also be a cyclic amine having 3 to 8 members, where a further hetero atom such as O, N and S may also additionally be present, and the ring may furthermore be substituted by a radical R²⁸ where R²⁸ may be C₁-C₄-alkyl and C₁-C₄-alkylphenyl,

is hydrogen, branched or straight-chain C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl which is unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 -alkyl or C_3 - C_7 -cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by C_1 - C_6 -alkyl, where one

 R^3

carbon atom of the radical may furthermore carry a phenyl ring which in turn may also be substituted by 1, 2 or 3 of the following radicals: chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and straight-chain C_1 - C_4 -alkyl, nitro, CF_3 , cyano, $(CH_2)_{0-2}$ - $NR^{32}R^{33}$, NH-CO- R^{10} , OR^{10} , $COOR^{10}$, SO_2 - C_1 - C_4 -alkyl, SO_2 Ph, CH_3 , SO_2NH_2 , $NHSO_2$ - C_1 - C_4 -alkyl, $NHSO_2$ Ph and CF_3 , where R^{32} and R^{33} , independently of one another, are each hydrogen or C_1 - C_4 -alkyl and $NR^{32}R^{33}$ together may be a cyclic amine having 4 to 8 ring atoms, where the ring may furthermore carry a radical of branched or straight-chain C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, CO- R^{31} , $COOR^{31}$ or phenyl, and R^{10} is hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl or phenyl, and R^{31} may have the same meaning as R^{21} ,

and its tautomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, its prodrugs and possible physiologically tolerated salts.

- 2. A compound as claimed in claim 1, wherein R^1 , R^2 and R^4 are each hydrogen and A is piperidine, pyrrolidine, piperazine, morpholine or homopiperazine and R^3 is bonded to the nitrogen of A.
- 3. A compound as claimed in either of claims 1 and 2, wherein A may be piperidine which is bonded with the 4-position to the benzimidazole and R^3 may be hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, benzyl or phenylethyl and is in the 1-position on the piperidine ring.
- 4. A drug containing a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 in addition to conventional carriers and excipients.
- 5. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for the preparation of drugs for treating disorders in which pathologically increased PARP activities occur.
- 6. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for the preparation of drugs for treating neurodegenerative disorders and neuronal damage.





- 7. The use as claimed in claim 6 for treating those neurodegenerative disorders and neuronal damage which are caused by ischemia, trauma or massive bleeding.
- 8. The use as claimed in claim 6 for treating stroke and craniocerebral trauma.
- 9. The use as claimed in claim 6 for treating Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease.
- 10. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for the treatment or prophylaxis of damage through ischemias.
- 11. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims to 3 for preparing drugs for treating epilepsies, in particular generalised epileptic attacks, for example petit mal and tonoclonic attacks and partial epileptic attacks, such as temporal lobe, and complex partial attacks.
- 12. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating renal damage following renal ischemias, damage which is caused by drug therapy, and for treatment during and after kidney transplantations.
- 13. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating cardiac damage following myocardial ischemias and damage which is caused by reperfusion of narrowed or closed vessels.
- 14. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating microinfarcts.





- 15. The use of a compound of the formula Ia or Ib as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treatment associated with revascularisation of critically narrowed coronary arteries.
- 16. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating acute myocardial infarction and damage during or after its lysis by means of drugs or mechanically.
- 17. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating tumours and their metastatis.
- 18. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating sepsis and multiorgan failure.
- 19. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating immunological disorders, such as inflammations and rheumatic diseases.
- 20. The use of a compound of the formula la or lb as claimed in any one of claims 1 to 3 for preparing drugs for treating diabetes mellitus.
- 21. A method of treating disorders in which pathologically increased PARP activities occur, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 22. A method of treating neurodegenerative disorders and neuronal damage, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 23. A method of treating those neurodegenerative disorders and neuronal damage which are caused by ischemia, trauma or massive bleeding, comprising





administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.

- 24. A method of treating stroke and craniocerebral trauma, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 25. A method of treating Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 26. A method of treating damage through ischemias, comprising administering to a patient in need of such treatment or prophylaxis an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 27. A method of treating epilepsies, in particular generalised epileptic attacks, for example petit mal and tonoclonic attacks and partial epileptic attacks, such as temporal lobe, and complex partial attacks, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 28. A method of treating renal damage following renal ischemias, damage which is caused by drug therapy, and for treatment during and after kidney transplantations, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 29. A method of treating cardiac damage following myocardial ischemias and damage which is caused by reperfusion of narrowed or closed vessels, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.



- 30. A method of treating microinfarcts, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 31. A method of treating revascularisation of critically narrowed coronary arteries, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 32. A method of treating acute myocardial infarction and damage during or after its lysis by means of drugs or mechanically, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 33. A method of treating tumors and their metastatis, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 34. A method of treating sepsis and multiorgan failure, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 35. A method of treating immunological disorders, such as inflammations and rheumatic diseases, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 36. A method of treating diabetes mellitus, comprising administering to a patient in need of such treatment an efficacious amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3 or a drug as claimed in claim 4.
- 37. The compound as claimed in any one of claims 1 to 3 substantially as hereinbefore described with reference to any one of the examples.



- 38. A drug as claimed in claim 4 substantially as hereinbefore described with reference to any one of the examples.
- 39. The use as claimed in any one of claims 5 to 20 substantially as hereinbefore described with reference to any one of the examples.
- 40. A method as claimed in any one of claims 21 to 36 substantially as hereinbefore described with reference to any one of the examples.

DATED this 24th day of June, 2003 **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**

WATERMARK PATENT & TRADE MARK ATTORNEYS 290 BURWOOD ROAD HAWTHORN VICTORIA 3122 AUSTRALIA



P19649AU00 CJH/EXE/SIG